1935

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Gießen.
(Leitung: Prof. Dr. A. W. Fischer).

Die Diagnostik des Carcinoms durch die Bestimmung der atoxylresistenten und Gesamtlipase im Blutserum und durch die Carcinomreaktion nach H. J. Fuchs.

Lane Medical Libra

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

bei der

Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

eingereicht von

Fritz Hermann Junker
aus Bremerhaven.

Gießen 1935
Druckerei Wilh. Herr, Gießen

Genehmigt durch die Medizinische Fakultät Gießen
am 25. November 1935.

Referent: Professor Bernhard

Die Erfahrung lehrt, daß trotz der bedeutenden Fortschritte der klinischen Diagnostik maligner Geschwülste eine sehr große Anzahl Krebskranker erst in einem weit vorgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung zur Behandlung kommt. Ist die Krankheit erst einmal ausgebrochen, so hat man schon das letzte Stadium eines sich über Jahre erstreckenden biologischen Vorganges vor sich. Die neue bösartig wuchernde Zellart ist fertig und eine Heilung ist nur dann möglich, wenn es gelingt, die Zellen restlos aus dem Körper zu entfernen oder im Körper zu zerstören. In einer großen Reihe von Fällen ist dies dann noch möglich, wenn die Patienten früh genug in die Hand des richtigen Arztes kommen. Es ergibt sich aber auch weiter hieraus die ungeheuere Wichtigkeit der Frühdiagnose. Man ist nun bestrebt bei Krankheiten, die nicht nur als Lokalprozesse erscheinen, Beziehungen zu damit verbundenen Veränderungen im Gesamtorganismus zu erforschen. Ist der maligne Tumor auch zunächst, bevor er Metastasen gesetzt hat, als rein lokale Erkrankung zu betrachten, so wird er doch ohne Zweifel zur Allgemeinerkrankung, wenn es nicht gelingt, die Primärbildung zum Schwinden zu bringen. Bewiesen wird dies durch die Metastasenbildung und durch die schweren Erscheinungen einer Intoxikation, denen die Patienten sehr rasch oder im Stadium der Cachexie erliegen.

Es ist auch als sicher anzunehmen, daß der Körper sich bei einer malignen Krankheit nicht passiv verhält, sondern zu Abwehrmaßnahmen fähig ist, die zwar nicht immer zur Abheilung genügen, aber sicher eine Verzögerung des Prozesses zur Folge haben. Es ist nun von Fuchs die Frage aufgeworfen worden, ob man dieses Verhalten einordnen kann in die Gruppe der Antigen-Antikörperbildungen z. B. bei Infektionskrankheiten. Auf diese Anschauungen stützen sich eine große Anzahl serologischer Diagnoseverfahren, die damit gleichzeitig das Wesen der Krebserkrankungen unter neue Gesichtspunkte stellen. Sie geben die einfachste und am leichtesten wiederholbare Möglichkeit, den Krankheitsverlauf fortlaufend zu verfolgen. Während die Biopsie nur statische Situationsbilder gibt, liegt aber die Bösartigkeit des Krebses vor allen Dingen in seinem Fortschreiten. Daher die große Wichtigkeit von Beobachtungsmethoden, die dem Krankheitsbild ohne große Umstände zu folgen gestatten.

Die serologischen Verfahren beruhen auf dem Nachweis krebsspezifischer Stoffe im Serum oder typischer Veränderungen

der im Serum nachweisbaren Stoffwechselprodukte, die als krankheitsspezifisch gelten können.

Bei den Untersuchungen Bernhards betreffs der Brauchbarkeit der atoxylresistenten Lipase für die Diagnostik der akuten Pancreaserkrankungen, über die Schmitt ausführlich berichtet hat, fand er auch beim Carcinom eine Vermehrung dieses Fermentes im Blut. Dieser Befund gab die Veranlassung dazu, zahlreiche Untersuchungen anzustellen, um die atoxylfeste Lipase im Serum bei gut- und bösartigen Tumoren zu ermitteln.

Die Bestimmung der atoxylfesten Lipase wurde von Bernhard und Schmitt nach der Methode von Rona und Michaelis ausgeführt durch stalagmometrische Messung der Erhöhung der Oberflächenspannung einer wässerigen Tributyrinlösung nach hydrolytischer Spaltung durch Lipase. Die Methodik ist in der Arbeit von Schmitt wiedergegeben.

Bernhard fand, daß die Carcinomlipase in dem malignen Gewebe selbst gebildet und von dort in die Blutbahn ausgeschwemmt wird, denn nach Beseitigung des Carcinoms traten wieder normale Werte ein.

Als Normalwert ergab sich eine Abnahme der Tropfenzahl von 4 innerhalb 90 Minuten, jedoch müssen auch 5 Tropfen noch als normal angesehen werden.

In seiner Arbeit spricht Bernhard von der typischen „Carcinomkurve", die sich in charakteristischer Weise von dem Verlauf der Tributyrinspaltung bei Pancreas- oder Gallenerkrankung unterscheidet d. h. man findet im Serum eines Gesunden eine regelmäßige Tropfenzahlabnahme zwischen 3, 30 und 60 Minuten; entsprechend ähnlich verläuft auch die Kurve bei Pancreaserkrankungen, während beim Carcinom gerade noch zwischen 60 und 90 Minuten eine Spaltungssteigerung einsetzt. Hierauf sind auch wohl die ungünstigen Ergebnisse von Popper und Scholl zurückzuführen, die die Reaktion schon nach 60 Minuten abgebrochen haben, während aus der Reihe unserer Untersuchungen ganz klar hervorgeht, daß ein diagnostischer Wert erst nach 90 Minuten zu erwarten ist.

Folgendes ist bei der Auswertung der Lipasebestimmung zu beachten. Man fand nämlich, daß der Lipasevermehrung nach langem Bestehen des malignen Tumors eine starke Verminderung folgte. Es ist klar, daß bei dieser Verminderung ein Moment eintreten muß, bei dem die Werte beinahe vollkommen normal ausfallen. Da aber die Gesamtlipase rascher abnimmt als die atoxylresistente, wird man darauf sein Hauptaugenmerk richten müssen, um Fehldiagnosen zu vermeiden.

Im chemischen Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik Gießen werden nun von Köhler die einzelnen Seren fortlaufend zur Erhärtung der Ca-Diagnose untersucht und zwar nicht durch die Lipase-Reaktion allein, sondern auch nach der Fuchs'schen Reaktion, die zur Zeit unter den Reaktionen, die auf Grund

des durch spezifische Fermente angenommenen Abbaues beruhen, als die verläßlichste angenommen wird. Zur Ausführung wird die Fuchs'sche Originalapparatur verwendet, sodaß mit einer präzisen Arbeit gerechnet werden kann, besonders wo Köhler sich die genauen Anweisungen von Fuchs persönlich in Berlin geholt hat.

Zur Heranziehung dieser Methode veranlaßte die Fragestellung inwieweit läuft die lipolytische und proteolytische Aktivität eines Normal- oder Krebsserums parallel und besonders welche Uebereinstimmung besteht bei der Auswertung der Ergebnisse der Lipasereaktion und der CaR Fuchs im Hinblick der Verwertbarkeit für die Ca-Diagnose in der klinischen Praxis.

Es würde zu weit führen, den Entwicklungsgang der Methodik nach H. J. Fuchs bis zum gegenwärtigen Stand in allen Einzelheiten zu schildern. Ich beschränke mich im Rahmen dieser Arbeit darauf, die für die Ausführung der CaR nach Fuchs wichtigen Forschungsergebnisse in theoretischer und methodischer Hinsicht kurz darzulegen. Die Grundlage der Fuchs'schen Reaktion bildet die Beobachtung, daß das Serum eines Gesunden menschliches Normalfibrin nicht abbaut, dagegen jedes artgleiche (= menschliche) pathologische Fibrin und umgekehrt. Das heißt: Es wird ein aus dem Serum Krebskranker gewonnenes Fibrin nicht angegriffen von Seren Carcinomatöser, dagegen von einem Normalserum; ebenso baut das Serum eines Gesunden nicht ein Fibrin ab, das aus einem Normalserum dargestellt ist, während es ein Ca-Fibrin abbaut. Das Auftreten maligner Geschwülste führt im Blut zu einer Veränderung — Auftreten von Ca-Antigenen —, die einen Abbau von normalem Fibrin eines Gesunden durch das pathologische Krebsserum ermöglicht.

Da es sich hier um Einwirkung auf Eiweißstoffe handelt, läuft die Fuchs'sche Reaktion auf eine Mikro-Stickstoffbestimmung hinaus, mit deren chemisch exakter Ausführung die Auswertung der Reaktion steht und fällt. Sowohl die Technik der Rest-N-Bestimmung, die heute nach erfolgter Mikrokjeldahlverbrennung kolorimetrisch erfolgt, als auch besonders die Herstellung der spezifischen Substrate hat im Laufe der letzten Jahre durch Fuchs und seine Mitarbeiter wesentliche Veränderungen und Verbesserungen erfahren. Die anfänglich als Substrate dienenden, nur schwer in größeren Mengen zugänglichen Fibrine wurden durch die aus Normal- und Krebsseren mit 2,5 % Trichloressigsäure ausfällbaren Präcipitate ersetzt. Man gewinnt auf diese Weise bei sorgfältiger Herstellung Trockensubstrate von außerordentlicher Haltbarkeit.

Wie schon erwähnt, reagieren Substrate und Seren gleicher Genese nicht miteinander und ungleiche tun dies. Zur Untersuchung auf Carcinom ist ein Serumsubstrat erforderlich von einem sicheren Carcinom-Kranken und ein Substrat von einem Gesunden, der weder an einem Carcinom noch an einer Infektionskrankheit (Tbc., Lues) leidet und sich auch nicht im Zustand der

aktiven Immunität befinden darf. Zur Untersuchung werden neben einer Leerkontrolle (= das zu prüfende Serum ohne Substratzusatz) jeweils genau die gleichen Mengen des zu untersuchenden Serums mit Normalsubstrat (NS) und mit Ca-Substrat (CaS) steril bebrütet und das Ergebnis mit der genauen kolorimetrischen Rest-N-bestimmung ermittelt. Durch die Bebrütung der entsprechenden Substrate mit dem zu prüfenden Serum wird in den drei Serumproben der Reststickstoffwert verschoben. Die als Kontrolle abgemessene Serumprobe allein dient bei der kolorimetrischen Vergleichsanalyse als Standartlösung. Stammt das zu prüfende Serum von einem Ca-Kranken, so wird der Rest-N-Wert der mit NS bebrüteten Serumprobe größer sein, als der vom Serum allein. Andererseits wird die mit CaS bebrütete Serumprobe den gleichen Rest-N-Wert ergeben. Es handelt sich aber um keine absolute quantitative Stickstoffbestimmung, sondern nur um eine relative Vergleichsanalyse einer aufgetretenen Reststickstoffvermehrung oder wie im speziellen unten erläutert wird, bei einem Ca-positiven „Immunfall", eine Reststickstoffverminderung.

Ich gebe nachfolgend die Reaktionsbilder, die zur Auswertung nach ausgeführter Bestimmung vorliegen, für einen Normalfall, einen Ca-positiven und Ca-positiv-immun Fall wieder. Die gefundenen Vergleichswerte werden hierbei nicht auf mg % berechnet angeführt, sondern auf die von Fuchs jetzt persönlich angewandte Weise, in den von 0,0 abweichenden plus- oder minus-Werten der direkten Kolorimetermessungen angegeben. Zum Vergleich und zum Verständnis der späteren tabellarischen Uebersicht führe ich die jeweils gefundenen Werte der Lipasereaktion mit an.

Fall 1: Normal.

Nr. 26. E. S. 32 J. Klin. Diagnose: Distorsion am linken Knie.

a) CaR Fuchs

NS	0,0	0,0 + 0,1		0,0
CaS	+ 0,9	+ 1,0	+ 1,0	+ 0,9

Ca negativ

b) Lipase

	3′	30′	60′	90′	
atr. Lipase	128	127	125	124	D = 4
Gesamtlipase	130	126	119	110	K = 20

Norm. Werte: Ca negativ.

Klinisch-histol. Befund: Distorsion am linken Knie.

Erläuterung zu a): normal, Ca negativ: denn NS wird nicht abgebaut, CaS dagegen ja. Das zu prüfende Serum ist aber identisch mit NS, dagegen baut es die aus einem Ca-Serum stammenden höhermolekularen Eiweißstoffe CaS zu niedermolekularen mit Trichloressigsäure nicht fällbaren Aminoverbindungen (Reststickstoff) ab. Bei der Serumprobe plus CaS

also Reststickstoffvermehrung (plus 0,9, plus 1,0). Zu b) Atoxylresistente und Gesamtlipase ergeben normale Werte: Ca negativ.

Fall 2: Ca positiv.

Nr. 3. E. Z. 35 J. Klin. Diagnose: Ca mammae.

a) CaR Fuchs

CaS	0,0 —	0,1	0,0
NS	+ 0,7 +	0,6 +	0,7

Ca positiv

b) Lipase

	3′	30′	60′	90′	
atr. Lipase	126	124	122	119	D = 7
Gesamtlipase	129	121	116	110	K = 19

Erhöhte Lipase: Ca positiv.

Klinisch-histol. Befund: Carcinomatöse Wucherung, die sich bald in Netzen, bald in dicken Zapfen verbreiten. Achsellymphknoten gleicichfalls carcinomatös durchsetzt: Adenocarcinom der Mamma.

Erläuterung zu a): Ca positiv, denn NS wird abgebaut (Anwesenheit von CA-Antigen, Reststickstoffvermehrung), CaS dagegen nicht. Serum also identisch mit Ca-Substrat. Für diesen Reaktionsverlauf gilt das Umgekehrte wie für den vorherigen.

Zu b) Erhöhte atoxylresistente Lipase: besonders deulich ist der für Ca charakteristische Verlauf der vermehrten Spaltung zwischen 60 und 90 Minuten zu erkennen — Ca-Kurve! (zum Unterschied gegenüber der atoxylresistenten Pancreaslipase).

Fall 3: Ca positiv — immun.

Nr. 20. L. G. 67 J. Klin. Diagn.: Verdacht auf Nierentumor.

a) CaR Fuchs

NS	— 0,7	— 0,8	— 0,7	— 0,6
CaS	— 1,0	— 0,9	— 1,0	

Ca positiv — immun

b) Lipase

	3′	30′	60′	90′	
atr. Lipase	129	128	127	126	D = 3
Gesamtlipase	131	130	126	123	K = 8

Lipaseverminderung: Ca positiv.

Klin.-histol. Befund: Es handelt sich um krebsige adenopapiläre Wucherungen mit ausgedehnten Nekrosen, oft Mehrkernigkeit, starke Polymorphie und Proliferation. Adenopapilläres Carcinom.

Ertäuterung zu a) In dem zu prüfenden Serum ist ein Ueberschuß an Ca-Antikörpern vorhanden. Die Ca-Antikörper der Globulinfraktion des Serums lagern sich an die sowohl im NS als auch im CaS enthaltenen Globulinfraktionen an und fallen mit den höhermolekularen durch Trichloressigsäure fällbaren Eiweiß-

stoffen des Serums und der Substrate aus, sodaß man bei der Kolorimetrie eine Reststickstoffverminderung findet. Da NS aber auch außerdem durch Ca-Antigene wie in Fall 2 noch positiv abgebaut wird, erhält man für NS einen weniger negativen Wert.

Zu b). Deutliche Verminderung der atoxylresistenten und besonders der Gesamtlipase, ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel für die Anwesenheit eines meist inoperablen Carcinoms mit vielfach ausgedehnten Metastasen. Ob die Erscheinung eines Immunisierungsprozesses durch Adsorption der Lipase an abnorme Bestandteile (Cholesterin) im Blut oder durch eine entstehende Antilipase verursacht wird, muß noch einer näheren Klärung vorbehalten sein.

Tabelle I.

Nr.	Name	Geschl.	Alt.	Diagnose	Lipase	CaR	Histol. od. Oper. Befund
1	L. W.	männl.	66	Ca Recidiv	+	+	Cancroid
2	G. B.	„	57	Ca ventriculi	+	+	Ca.
3	E. Z.	weibl.	35	Ca mammae	+	+	Adenocarcinom
4	W. P.	männl.	63	Ca ventriculi	unentsch.	+ immun	Scirrhus
5	K. Ch.	„	52	„	+	+ immun	inoperabel
6	H. M.	„	60	Icterus	—	—	Icterus
9	H. W.	„	39	Ulcus ventr.	—	—	Ulcus
10	A. Ch.	weibl.	34	Ca Ohr	+	+	malign. Epitheliom
13	A. R,	„	36	Lupus-Ca	+	+	Ca epidermoidale
15	W. D.	männl.	65	Ca ventriculi	+	+	inop. Ca
16	K. B.	weibl.	62	Rectumca	+	+	Ca; vor Oper. gestorb.
18	A. W.	„	45	Leberca	unentsch.	+ immun	Lebercirrhose
20	L. G.	„	62	Nierentumor	+	+ immun	Adenopapilläres Ca
21	Ch. B.	„	57	Ca mammae	+	+	Adenocarcinom
22	R. Sch.	männl.	43	Ulcus ventr.	—	—	
24	J. R.	„	62	Ca ventriculi	+	+	Carcinom
27	K. K.	weibl.	70	Ca Recidiv Schläfe	+	—	Carcinom
28	H. Sch.	männl.	57	Tumor n. Oper.	—	—	Schlofferscher Tumor
29	H. K.	„	64	Rectumca	+	+	Carcinom
30	J. K.	„	75	Ca Ohr	+	+	Carcinom
31	F. P.	„	57	Prostata-hypertrophie	—	+	
36	Sch. J.	weibl.	57	Ca. mammae	+	+	Adenom
38	K. H.	männl.	58	Leber-Ca.	+	+ immun	Gallenblasen-Ca. inop.
39	F. Sch.	„	70	Prostata-hypertrophie	unentsch.	—	
40	J. K.	„	35	Ulcus ventr.	+	+	
45	F. N.	„	35	Cylendrom	+	+ immun Antik.	Malignes Cylindrom.
47	J. N.	weibl.	68	Ca. ventriculi	+	+ immun	inoperabel
48	J. F.	männl.	53	Prostata-hypertrophie	—	—	
49	L. V.	„	63	Rectumca.	+	+ immun	Sigma-Ca; Oper. abgel.
50	A. H.	weibl.	33	Zungenca.	+	+	Verhorn. Plattenepithelca
51	H. Ch.	männl.	45	Ulcus ventr.	unentsch.	—	
52	A. N.	„	54	Gallenblasenca.	+	+ immun	Inop. Gallenblasenca.
53	M. H.	weibl.	75	Rectumca.	+	+ immun	
54	J. H.	männl.	76	Prostata-hypertrophie	unentsch.		
55	H. S.	„	41	Ca. ventriculi	+	+ immun	Carcinom
57	J. J.	„	52	Ca. ventriculi	+	+ immun	Ulc. mit Verd. auf maligne Entartung.
59	A. Q.	weibl.	23	Ca. mammae	—	—	Mastitis chron. cyst.
60	J. B.	männl.	60	Ca. Oberlippe	+	+	Krompechersches Basalion
61	F. S.	„	59	Icterus	+	+	Kein Tumor, aber starke Parenchymschädigung.
64	W. Sch.	„	54	Gallenbl. Ca.	+	+	Röntgenol.: Tumor, Lebermetastasen.
67	H. Sch.	„	72	Ca. Unterkiefer	+	+ immun	Ca. epidermoidale.
70	M. V.	weibl.	41	Cholecystitis	unentsch.	unentsch.	Cholecyst. chronica.
71	M. W.	männl.	72	Sarkom am Armgelenk	—	+	Sarkom.

(Fortsetzung)

Nr.	Name	Geschl.	Alt.	Diagnose	Lipase	CaR	Histol. od. Oper. Befund
72	K. M.	weibl.	47	Gallenblasen-empyem	+	+	Gallenbl. Ca. inop.
73	K. S.	männl.	71	Prostata-hypertrophie	—	+	
74	M. Sp.	weibl.	53	Gallenblasen-empyem	+	—	Chonlangitis.
75	H. B.	„	41	Tumor Unterl.	+	—	Haemangiomatöse Wucherungen.
80	W. K.	„	59	Leber-Ca.	unentsch.	+	Inoperables Ca.
81	M. E.	männl.	66	Prostata-hypertrophie	+	—	
85	E. Ph.	weibl.	74	Metastase nach Mammaca.	+	+ immun	
86	H. W.	männl.	45	Ulcus ventr.	+	+ immun	Chron. entzündl. Wucherungen.
88	L. Sch.	weibl.	54	Ca. mammae	+	+	Mastitis chronica.
89	J. R.	männl.	59	Cyste Zunge	unentsch.	—	Chron. entzündl. Wucherg.
90	L. B.	weibl.	47	Colon Ca.	+	+ immun	Ca. adenomatosum.
92	A. B.	„	51	Ca. Ohr	+	+	
94	W. W.	männl.	37	Ca. Penis	+	+	Papilläres Ca.
99	E. K.	weibl.	27	Epulis	+	+	
102	K. R.	männl.	50	Prostata-hypertrophie	—	—	
104	K. T.	„	53	Ösophagus ca.	unentsch.	—	
106	R. M.	„	52	Ca. ventriculi	—	+ immun	Carcinom.
108	B. W.	„	53	Ca. ventriculi	+	+	Carcinom.
120	L. W.	weibl.	45	Sarkom Nasenwurzel	—	+	
122	W. D.	männl.	66	Prostata-hypertrophie	unentsch.	+	
123	C. St.	weibl.	51	Cholelithiasis	—	—	Cholelithiasis.
126	J. L.	männl.	57	Rectum-Ca.	unentsch.	+	Adenopapilläres Ca.
129	M. Sch.	weibl.	66	Leber-Ca.	+	+	Inoperabel.
130	J. R.	männl.	75	Ca-Schulter	+	+ immun	Fibrochondrosarkom.
135	E. W.	weibl.	35	Rectum-Ca.	+	+	Inoperabel.
140	L. R.	männl.	60	Ca. ventriculi	+	+	Inoperabel.
143	O. B.	„	44	Ulcus ventr.	+	+	
147	K. F.	weibl.	59	Struma	unentsch.	—	Struma.
150	A. K.	„	55	Cholelithiasis	+	—	Cholelithiasis.
152	K. P.	männl.	61	Ca. Nasenwurzel	+	+	Cancroid.
154	Ch. W.	„	70	Prostata-hypertrophie	+	+	
156	A. R.	weibl.	64	Ca. Nasenwurzel	+	+	Basalzellenepithelion.
157	K. W.	„	56	Ca. mammae	+	+	Carcinom.
163	H. W.	männl.	60	Blasentumor	+	—	Blasencarcinom.

Aus der summarischen Zusammenfassung des Ergebnisses der in Tabelle I wiedergegebenen Untersuchungen läß sich ohne weiteres der Schluß ziehen, daß beide Reaktionen bei vorhandenem Carcinom ein einwandfreies Resultat geben. Von 46 klinisch-einwandfreien Corcinomen gibt die Lipasereaktion in 41 Fällen ein positives Ergebnis (89 %), in einem Falle ein negatives und viermal ein unentschiedenes Ergebnis. Bei denselben Fällen gibt die Fuchs'sche Reaktion in 43 Fällen ein positives Ergebnis (93,5 %), in einem Fall ein negatives und einmal ein unentschiedenes Ergebnis. Vnn 28 klinisch nicht geklärten Fällen zeigt die Lipasereaktion in 10 Fällen ein negatives, in 11 Fällen ein positives und siebenmal ein unentschiedenes Ergebnis. Die Fuchs'-sche Reaktion gibt gleichlaufend in 17 Fällen ein negatives, in 10 Fällen ein positives und einmal ein unentschiedenes Ergebnis. Da es sich in diesen Fällen hauptsächlich um Prostatahypertrophien und Magenulcera handelt, müßte es einer späteren Nachuntersuchungen vorbehalten bleiben, ob hier nicht bereits präcanceröse Zustände angezeigt wurden. Weiterhin ergibt sich bei eingehender Betrachtung der angeführten Fälle, daß die Ergebnisse der Lipase- und Fuchs'schen Reaktion parallel laufen; eine Lipaseerhöhung entspricht bei einem positiven Ca-Fall der Anwesenheit von Ca-Antigen bei Fuchs, also positivem Abbau von NS(-Reststickstoffvermehrung). Bei einem Serum mit Lipaseverminderung zeigt die Car-Fuchs ein Reststickstoffschwund durch die Anwesenheit eines Ueberschusses an Ca-Antikörpern in der Blutbahn.

Um nun festzustellen, warum das Ergebnis in mehreren Fällen unsicher ist, soll eine Einteilung nach dem Sitz und dem Aufbau des entsprechenden Carcinoms vorgenommen werden.

In der folgenden Tabelle II sind zunächst alle im Gesicht auftretenden Tumoren zusammengestellt. (Tab. II s. S. 12).

Aus dieser Tabelle ist der Fall Nr. 67 ein typisches Beispiel für das in der Einleitung erwähnte Auftreten von Lipaseverminderung bei der Lipasereaktion und Auftreten von Immunkörpern bei der Fuchs'schen Reaktion. Wenn das Ca erst seit einem halben Jahre bemerkt wurde, wie es hier der Fall war, so zeigt doch das schnelle Anwachsen in kurzer Zeit zu einem faustgroßen Tumor die starke Aktivität der malignen Wucherung. In diesem Falle ist wohl hierauf das Auftreten der Immun- bezw. Antikörper zurückzuführen.

Im Falle 89 handelt es sich um eine Cyste der Zunge, bei der histologisch chronisch entzündliche Wucherungen vorhanden waren. Die Lipasereaktion gibt hier bereits kein negatives Ergebnis mehr. Im Laufe der Besprechung wird noch näher darauf eingegangen werden, daß gerade bei chronischen Entzündungen, bei denen man nie weiß, wann sie maligne degenerieren, die Lipasereaktion besonders frühzeitig ein positives Ergebnis zeigt.

Tabelle II.

Nr.	Name	Geschl.	Alt.	Diagnose	Lipase	CaR	Histol. od Oper. Befund
1	L. W.	weibl.	66	Ca. Gesicht	7/24 +	+	Cancroid.
10	A. Sch.	„	34	Ca. Ohr	6/23 +	+	Epitheliom.
13	A. R.	„	36	Lupus-Ca.	6/10 +	+	Ca. epidermoidale.
27	K. K.	„	70	Ca. Schläfe	6/13 +		CaR nicht angestellt, wegen Mangel an Serum.
30	J. K.	männl.	75	Ca. Ohr	3/12 +	+	Carcinom.
45	F. N.	weibl.	35	Cylindrom	7/26 +	+ immun	Malignes Cylindrom.
50	A. H.	„	33	Zungenca.	6/9 +	+	Verhornt. Plattenepithelca.
60	J. B.	männl.	60	Ca. Oberlippe	8/18 +	+	Krompecher'sches Basalion.
67	H. Sch.	weibl.	72	Ca. Unterkiefer	3/8 +	+ immun	Ca. epidermoidale.
75	H. B.	männl.	41	Tumor der Unterlippe	6/19 +	—	Haemangiomatöse Wucherungen.
89	J. R.	weibl.	59	Cyste der Zunge	5/21 +	—	Chron. entzündl. Wucherungen.
92	A. B.	„	51	Ca. Ohr	6/27 +		Krompecher'sches Basaliom. Für CaR kein Serum
99	E. K.	„	27	Epulis	6/17 +	+	
152	K. B.	männl.	61	Ca.d.Nasenwurzel	7/19 +	+	Cancroid.
156	A. R.	„	64	Ca. Nasenwurzel	10/15 +	+	Basalzellenepitheliom.

In den nachfolgenden Tabellen wurden die Fälle von Rectumcarcinom, Magencarcinom und Mammacarcinom zusammengestellt.

Tabelle III.

16	K. B.	männl.	62	Rectumca.	2/4 +	+	Carcinom, vor Op. gest
29	H. K.	„	64	„	8/15 +	+	Carcinom.
49	L. V.	„	63	„	6/11 +	+	Sigmaca., Op. abgelehnt
53	M. H.	weibl.	75	„	3/4 +	+	
126	J. L.	männl.	57	„	5/15 u.	+	Adenopapillär. Carcinom
135	E. W.	weibl.	35	„	9/31 +	+	Inoperables Carcinom.
90	L. B.	„	47	„	7/8 +	+	Ca. adenomatosum.

Tabelle IV.

2	G. B.	männl.	57	Ca. ventr.	7/20 +	+ immun	
4	W. P.	„	63	„ „	5/13 u.	+ immun	Scirrhus.
5	K. Ch.	„	52	„ „	7/14 +	+ immun	Inoperables Carcinom.
15	W. D.	„	65	„ „	6/13 +	+	Inoperables Carcinom.
24	J. R.	„	62	„ „	3/7 +	+ immun	Carcinom.
47	J. N.	„	68	„ „	2/7 +	+ immun	Inoperables Carcinom.
55	H. S.	„	41	„ „	7/16 +	+ immun	Carcinom.
106	R. M.	„	52	„ „	4/11 —	+ immun	Carcinom.
108	B. W.	„	53	„ „	3/12 +	+	
140	L. R.	„	60	„ „	9/14 +	+	Inoperables Carcinom.

Tabelle V.

Nr.	Name	Geschl.	Alt.	Diagnose	Lipase	CaR	Histol. od. Oper. Befund
3	E. Z.	weibl.	35	Mammaca.	7/19 +	+	Adenocarcinom.
21	Ch. B.	„	57	„	7/16 +	+	Carcinom.
36	S. J.	„	51	„	8/31 +	+	
85	E. Pf.	„	71	„	8/19 +	+ immun	
88	L. S.	„	54	„	7/22 +	+	Mastitis chronica.
59	A. Q.	„	23	„	4/14 —	+ immun	Mastitis chronica cystica.
157	K. W.	„	56	„	10/27 +	+	Carcinom: strang- u. zapfenförm. Wucherung.

Von den zur Untersuchung gelangenden Seren konnte beim Rectumcarcinom nur in einem einzigen Falle ein unentschiedenes Ergebnis festgestellt werden, während in allen anderen Fällen die Reaktion positiv ausfiel.

Ein ähnliches Resultat findet man auch beim Magencarcinom, wo nur ein negatives und ein unentschiedenes Ergebnis vorhanden ist.

Besonders günstig liegen die Verhältnisse bei Mammacarcinomen, die durchweg bei beiden Reaktionen positiv zu bewerten waren.

Im Anschluß daran werden in den nächsten Zusammenstellungen die Ergebnisse bei Ulcus ventriculi, bei Gallenblasen- und Lebererkrankungen und bei Prostatahypertrophie behandelt.

Tabelle VI.

9	H. W.	männl.	39	Ulcus ventr.	4/18 —	—	
22	R. S.	„	43	„ „	4/13 —	—	
40	J. K.	„	35	„ „	7/16 +	+	
51	H. H.	„	45	„ „	5/15 u.	—	
86	H. W.	„	45	„ „	7/16 +	+ immun	
57	J. J.	„	52	„ „	7/15 +	+	Verdacht auf maligne Entartung.
143	O. B.	„	44	„ „	9/25 +	+	

Das Ergebnis in diesen Fällen zeigt, daß die Reaktionen hier mit Vorsicht zu bewerten sind. Der ungünstige Ausfall wird bei der Lipasereaktion vor allen Dingen darauf zurückzuführen sein, daß gerade bei Ulcus ventriculi meistens das Pancreas entzündlich mitbeteiligt ist, sodaß von hier aus eine Störung der Reaktion zu erwarten ist. Interessant ist die Feststellung, daß auch hier der Ausfall beider Reaktionen genau parallel läuft.

Etwas ähnliches wird man auch bei den Gallen- und Lebererkrankungen erwarten müssen, und der Ausfall der Reaktion zeigt, daß diese Vermutung richtig ist.

Tabelle VII.

Nr.	Name	Geschl.	Alt.	Diagnose	Lipase	CaR	Histol. od. Oper. Befund
6	H. M.	männl.	60	Ikterus	4/12 —	—	Ikterus
18	A. W.	weibl.	45	Leberca.	4/7 u.	+ immun	Lebercirrhose (hypertr. Form)
38	K. H.	männl.	58	Leberca.	6/14 +	— immun	Gallenblasenca inop.
52	A. N.	„	54	Gallenbl. Ca	5/5 +	+ immun	Gallenblasenca inop.
61	F. St.	„	59	Ikterus	12/19 +	+ immun	Parenchymschädigung
64	W. S.	„	54	Gallenbl. Ca	7/13 +	+	Tumor, Lebermetastasen
70	M. V.	weibl.	41	Cholecyst.	4/9 u.	unentsch.	Cholecyst. chron., Cholelith.
72	K. M.	„	47	Gall. Empyem	6/10 +	+	Gallenblasenca.
74	M. Sp.	„	53	„ „	4/6 +	—	Cholangitis, Stein in Pap vat.
80	W. K.	„	59	Leberca	5/9 u.	+	Ca inop.
123	C. St.	„	51	Cholelith.	4/13 —	—	Cholelithiasis
129	M. S.	„	66	Leberca	6/12 +	+	Ca inop.
150	A. K.	„	55	Cholelith.	7/18 +	—	Cholelithiasis.

Während die Carcinomfälle ausschließlich richtig angezeigt werden, fällt die Reaktion verschiedentlich positiv aus, wo klinisch bezw. histologisch noch keine Degeneration nachzuweisen ist. Auch hier muß man ganz sicher eine Beteiligung des Pancreas in Betracht ziehen. Weiter ist zu überlegen, ob nicht die Lipasereaktion und besonders auch die Fuchs'sche Reaktion stark empfindlich sind gegenüber den sogenannten „präcanserösen" Zuständen, die in letzter Zeit mehrfach in der Literatur beschrieben worden sind. Ich möchte diese Frage glatt bejahen, besonders auf Grund der Ergebnisse bei Ulcus ventriculi und auch bei Prostatahypertrophie.

Tabelle VIII.

31	F. P.	männl.	57	Prost.-Hypertr.	4/8 +	+	Verdacht auf Ca.
39	F. S.	„	70	„	5/9 u.	—	Umgebung hart infiltriert
48	J. F.	„	53	„	4/10 —	—	
54	J. H.	„	76	„	5/11 u.		CaR nicht angestellt.
73	K. S.	„	71	„	4/11 —	+	Verdacht auf Ca.
81	M. E.	„	66	„	8/17 —	—	
102	K. R.	„	50	„	4/13 —	—	
122	W. D.	„	66	„	5/11 u.	+	
154	C. W.	„	70	„	6/15 +	+	

Gerade bei der Prostatahypertrophie ist es bekannt, daß sie stark zu maligner Entartung neigt. Von einigen Autoren wird behauptet, daß bis zu 5 %, von anderen sogar, daß ungefähr 50 % aller Prostatahypertrophie in Carcinom ausarten würden.

Besonders hier findet man ein Ca-positiven Ausfall der Reaktionen, wo nach dem benignen klinischen Befund ein negativer erwartet werden müßte.

In der letzten Tabelle sind noch einige Tumoren zusammengestellt, die in die vorhergehenden Zusammenfassungen nicht einzugliedern waren.

Tabelle IX.

Nr.	Name	Geschl.	Alt.	Diagnose	Lipase	CaR.	Histol. od. Oper. Befund
20	L. G.	weibl.	62	Nierentumor	3/9 +	+ immun	Adenopapilläres Ca.
28	H. S.	männl.	57	Tumor n. Oper.	4/15 —	—	Schlofferscher Tumor.
94	W. W.	„	37	Ca penis	7/16 +	+	Papilläres Ca.
104	K. T.	„	54	Oesophagus Ca.	5/18 u.	—	
147	K. F.	weibl.	59	Struma	5/25 u.	—	
161	H. W.	männl.	60	Blasentumor	7/24 +		Blasenca.
71	M. W.	„	72	Sarkom	3/14 —	+	Sarkom am Armgelenk.
120	L. W.	weibl.	45	Sarkom	4/13 —	+	Sarkom a.d.Nasenwurzel.
130	J. R.	männl.	75	Ca? Sa?	11/15 +	+ immun	Fibrochondrosarkom.

Von Wichtigkeit ist hier das Oesophaguscarcinom. Hier konnte ich die Mitteilung von Fuchs bestätigen, in der er schreibt, daß seine Reaktion bei Oesophaguscarcinom schlecht brauchbar sei. Als Erklärung führt er an, daß die Ausschüttung der krebsspezifischen Stoffe in die Blutbahn bei den einzelnen Neoplasmen verschieden schnell vor sich gehe; gerade beim Oesophaguscarcinom dauere es lange, bis man den Nachweis antreten könne und zwar je länger desto höher das Carcinom von der Cardia entfernt säße.

Auch die Lipase zeigt hier kein klares positives Ergebnis, sondern muß als unentschieden gewertet werden.

Interessant sind noch die drei Fälle von Sarkom, wo die CaR in allen Fällen positiv ausfällt, die Lipase jedoch ein negatives Ergebnis gibt.

Zusammenfassung.

Es wird die Verwertbarkeit der Bestimmung atoxylresistenter Lipase zusammen mit der Fuchs'schen Ca-Reaktion bei der klinischen Ca-Diagnose besprochen an Hand von 74 untersuchten Seren, Von 46 klinisch bezw. histologisch einwandfreien Carcinomen gibt die Lipase mit 89 % ein positives, die CaR Fuchs in 93,5 % ein positives Ergebnis. Besonders günstig liegen die Verhältnisse beim Rectum-, Mamma- und Magencarcinom, wo beide Reaktionsmethoden ein fast 100 %iges einwandfreies Resultat ergeben.

Schlecht zu verwerten ist die Lipase bei Ulcus ventriculi, Gallen- und Lebererkrankungen wegen der Mitbeteiligung des Pancreas, die natürlich sofort eine Verschiebung des Ergebnisses verursacht.

Von besonderer Wichtigkeit ist es, daß beide Reaktionen stark reagieren bei chronischen Entzündungen, die in den Bereich der präcancerösen Zustände fallen, sodaß gerade hier die Möglichkeit gegeben ist, zum mindesten vor einem beginnenden Carcinom zu warnen.

Will man den Wert beider Reaktionen vergleichen, so muß man der Lipasereaktion darin den Vorzug geben, daß sie wegen der geringen Anschaffungskosten auch in kleineren Anstalten ohne Weiteres ausgeführt werden kann, wenn auch ein genaues Einarbeiten und Einfühlen in die Methode streng erforderlich ist. Zur Ausführung der Fuchs'schen Reaktion ist immerhin eine ziemlich kostspielige und komplizierte Apparatur notwendig, andererseits ist es aber auch möglich, mit ihrer Hilfe nicht nur Carcinome, sondern auch Infektionskrankheiten wie Lues und Tuberkulose zu diagnostizieren.

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. A. W. Fischer für die freundliche Ueberlassung des Materials, Herrn Privatdozent Dr. Bernhard für die Anleitung und Herrn Dr. Köhler für die Unterstützung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Schrifttum.

Bernhard, F. Z. f. Krebsforschung 38. 450. (1933).

Fuchs, H. J. Biochem. Zs. 170. 77. (1926); 175. 185. (1926).

Fuchs, H. J. und M. v. Falkenhausen. Bioch. Zs. 176. 92. (1926).

Fuchs, H. J. Bioch. Zs. 178. 151. (1926).

Fuchs, H. J. und M. v. Falkenhausen. Bioch. Zs. 179. 155. (1926); 181. 439. (1927).

Fuchs, H. J., v. Falkenhausen und Schubert. Bioch. Zs. 193. 269. (1928).

Fuchs, H. J., Bioch. Zs. 237. 87. (1931).

Fuchs, H. J. und M. v. Falkenhausen. Bioch. Zs. 245. 304 (1932).

Fuchs, H. J. Z. f. ges. eyp. Med. 81. H. 1/2 (1932).

Fuchs, H. J. Z. f. Immunforschung. 77. 343. (1932).

v. Falkenhausen und H. J. Fuchs. Dtsch. med. Wschr. Nr. 9 (1932).

v. Falkenhausen und H. J. Fuchs. Z. f. Krebsforschung. 37. 362. (1932).

Fuchs, H. J., v. Falkenhausen und Devrient. Z. Immunforschg. 78. 272. (1932).

Fuchs und H. Kowarzyk. Z. Immunforschg. 80. 375. (1933).

H. Aurin, H. Kowarzyk und Fuchs. Z. Immunforschg. 80. 420. (1933).

Z. Zakrewski und H. J. Fuchs. Klin. Wschr. Nr. 8 292. (1934).

Z. Zakrewski und H. J. Fuchs. Klin. Wschr. Nr. 4 127. (1935).

P. Rona und Michaelis. Bioch. Zs. 31. 345. (1911).

P. Rona. Bioch. Zs. 32. 482. (1911).

Rona, Davidsohn. Bioch. Zs. 45. 284. (1912); 49. 249. (1913).

Schmitt, K. Arch. Klin. Chir. 174. 510. (1933).

Lebenslauf.

Als Sohn des Studienrats Hermann Junker wurde ich, Fritz-Hermann Junker, am 1. Januar 1911 in Bremerhaven geboren. Nach Absolvierung des dortigen Gymnasiums im Jahre 1929 studierte ich an den Hochschulen Gießen, Königsberg, Berlin und Graz Medizin, bestand im Dezember 1934 in Gießen das Staatsexamen mit der Gesamtnote „gut" und war anschließend bis zum 1. Mai 1935 an der Chirurgischen Universitätsklinik zu Gießen als Medizinalpraktikant tätig. Augenblicklich arbeite ich als Medizinalpraktikant am Konitzky-Stift der Stadt Bad-Nauheim unter Leitung von Herrn Professor Dr. Lueg.